

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-263783

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月28日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 D 303/48		C 0 7 D 303/48	
A 6 1 K 31/00	6 1 9	A 6 1 K 31/00	6 1 9 E
	6 2 9		6 2 9 A
	6 3 5		6 3 5 B
	6 4 3		6 4 3 A

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 17 頁) 最終頁に続く

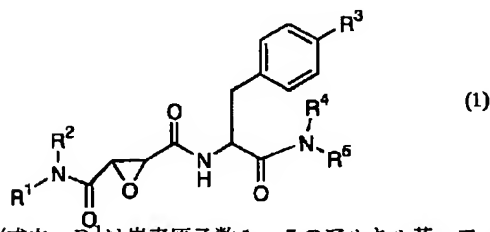
(21) 出願番号	特願平10-347194	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成10年(1998)12月7日	(72) 発明者	村田 充男 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平10-2771	(72) 発明者	村山 真由美 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(32) 優先日	平10(1998)1月9日	(72) 発明者	富沢 一雪 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 北川 富造

(54) 【発明の名称】 エポキシシクシナム酸誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 システインプロテアーゼの一種、特にカテプシンLに対して特異的かつ強力な阻害活性を有する化合物を提供する。

【解決手段】 下記式 (1)



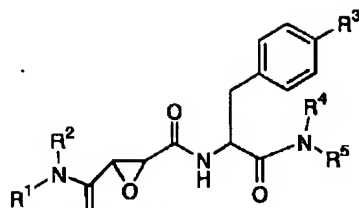
(式中、R¹は炭素原子数1～5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、 α -ナフチルメチル基などを示し、R²は水素原子又は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、R³は水素原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルキルオキシ基又はベンジルオキシ基を示し、R⁴は水素原子又は炭素原子数1～5のアルキル基を示し、R⁵は炭素原子数1～5のアルキル基、フェニル基、「ベ

ンジル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基及びフッ素原子から選ばれる1～3個」で置換されたベンジル基、フェネチル基などを示す。) で表されるエポキシシクシナム酸誘導体又は医薬上許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、 R^1 は炭素原子数1～5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、 α -ナフチルメチル基、1～3個の水酸基で置換されたフェネチル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、シクロヘキシルメチル基、イソアミルカルバモイルメチル基、ベンジルカルバモイルメチル基又は α -ベンジロキシカルボニルフェネチル基を示し、 R^2 は水素原子又は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルキルオキシ基又はベンジロキシ基を示し、 R^4 は水素原子又は炭素原子数1～5のアルキル基を示し、 R^5 は炭素原子数1～5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、「ベンジル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基及びフッ素原子から選ばれる1～3個」で置換されたベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、1～3個の水酸基で置換されたフェネチル基、 α -ナフチルメチル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基又はシクロヘキシルメチル基を示す。)で表されるエポキシスクシナム酸誘導体又は医薬上許容される塩。

【請求項2】 請求項1の式において、 R^1 が炭素原子数1～5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、 α -ナフチルメチル基、1～3個の水酸基で置換されたフェネチル基又はイソアミルカルバモイルメチル基、 R^2 が水素原子又は炭素原子数1～3のアルキル基、 R^3 が水素原子、 R^4 が水素原子、 R^5 がベンジル基又は α -ナフチルメチル基である請求項1に記載のエポキシスクシナム酸誘導体又は医薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はエポキシスクシナム酸誘導体に関し、更に詳しくはカテプシンL特異的阻害作用を有する新規なエポキシスクシナム酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 カテプシンLのシステインプロテアーゼは、生体内において種々の生理作用を担っている一方、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、ガン転移、筋ジストロフィー症等の疾病に関与していると考えられている。カテプシンLに対する特異的阻害剤は、これら疾病の治療薬として応用できるものと期待される。

【0003】 従来、数種のシステインプロテアーゼを阻害する化合物として、N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル-L-ロイシル)アグマチン(アグリカルチュラル アンド バイオロジカル ケミストリー(Agric. Biol. Chem.)第42巻、第523頁(1978年)に記載)や、N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル-L-ロイシン イソアミルアミド(Hashida, Sら、ジャーナル オブ バイオケミストリー(J. Biochem.)第88巻、第1805頁(1980年)に記載)等のエポキシコハク酸誘導体が知られている。

【0004】 カテプシンLに対して特異的阻害作用を有する化合物としては、ペプチジルジアゾメタン誘導体(Kirschke, H.ら、バイオケミカル アンド バイオフィジカルリサーチ コミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun.)第101巻、第404頁(1981年)及びF E B S レターズ(FEBS Lett.)第228巻、第128頁(1988年))やペプチジルアルデヒド誘導体(Woo, J.-T.ら、バイオオーガニック メディシナル ケミストリー レターズ(Bioorg. Med. Chem. Lett.)第5巻、第1501頁(1995年))等が報告されているものの、その特異性が充分なものでなかったり、阻害活性が弱いものであったりし、カテプシンLに対して充分な特異性を有しかつ強力な阻害活性を有する化合物の開発が望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、システインプロテアーゼの一種、特にカテプシンLに対して特異的かつ強力な阻害活性を有する化合物を提供することにある。

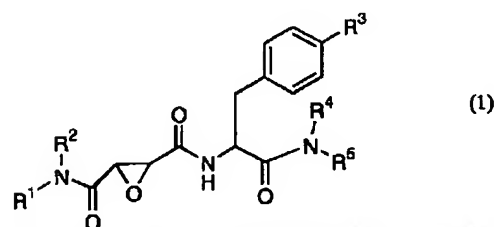
【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、種々のエポキシスクシナム酸誘導体について鋭意研究した結果、ある種のエポキシスクシナム酸誘導体が、カテプシンLに対して特異的かつ強力な阻害作用を有することを見だし本発明を完成した。

【0007】 すなわち本発明は、式(1)

【0008】

【化2】



【0009】 (式中、 R^1 は炭素原子数1～5のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、 α -ナフチルメチル基、1～3個の水酸基で置換されたフェネチル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、シクロヘキシルメチル基、イソアミルカルバモイルメチル基、ベンジルカル

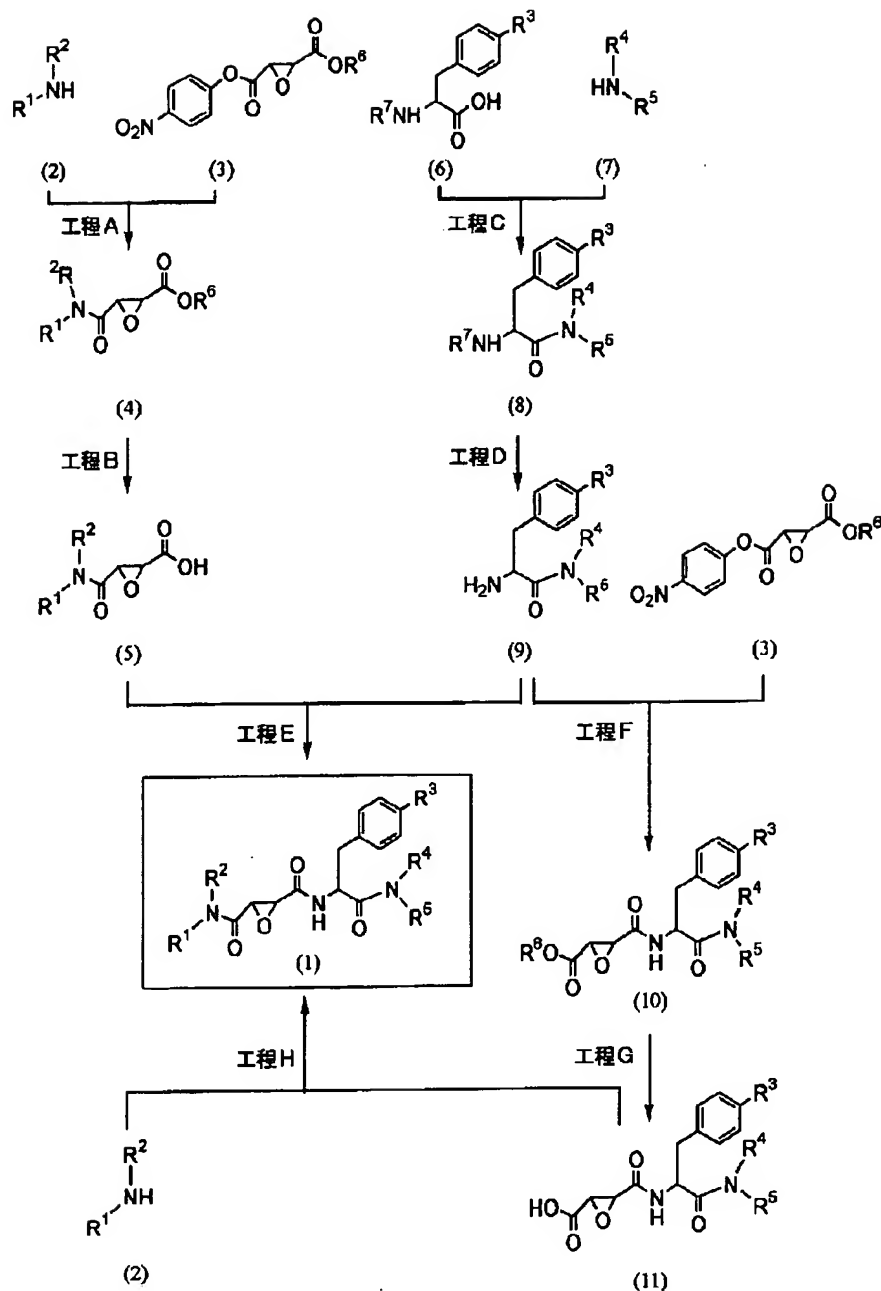
パモイルメチル基又は α -ベンジルオキシカルボニルフェネチル基を示し、 R^2 は水素原子又は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルキルオキシ基又はベンジルオキシ基を示し、 R^4 は水素原子又は炭素原子数1～5のアルキル基を示し、 R^5 は炭素原子数1～5のアルキル基、フェニル基、「ベンジル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基及びフッ素原子から選ばれる1～3個」で置換されたベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、1～3個の水酸基で置換されたフェネチル基、 α -ナフチルメチル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基又はシクロヘキシルメチル基を示す。)で表されるエポキシスクシナム酸誘導体又は医薬上許容される塩である。

【0010】本発明において、炭素原子数1～5のアルキル基とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1～5のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などである。炭素原子数3～8のシクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペプチル基、シクロオクチル基である。

【0011】本発明の化合物は、たとえば次のような方法で製造することができる。

【0012】

【化3】



【0013】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同意義、 R^6 はペプチド合成化学の分野で通常用いられるカルボキシル基の保護基を示し、たとえばベンジル基、パラメトキシベンジル基、パラニトロベンジル基、*t*-ブチル基、ベンツヒドリル基、メチル基、エチル基などである。 R^7 はペプチド合成化学の分野で通常用いられるアミノ基の保護基を示し、たとえば*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基などである。)

工程A：ケミカル ファーマシューティカル プルチン (Chem. Pharm. Bull.)，第35巻，第1098～1104頁 (1987年) に記載の方法に準じて製造することが出来る、式 (3) で示されるエポキシコハク酸誘導体と式 (2) で示されるアミン1.0～2.0モル当量を、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、*N*，*N*-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中反応させ、式 (4) で示される化合物を得る。

【0014】工程B：式 (4) で示される化合物のカルボン酸の保護基を、メタノール、エタノール、*N*，*N*-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、パラジウム炭素、

パラジウム黒などの触媒を用いる接触還元法、カタリティックトランスファーハイドロゲネーション (CTH) 法、あるいはトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、臭化水素酸、塩酸などの酸、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリを用いる加水分解法など、ペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件により除去し、式 (5) で示される化合物を得る。

【0015】工程C：フェニルアラニン、チロシンなどから、ペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件を用いて合成された、式 (6) で示されるアミノ酸誘導体と、式 (7) で示されるアミン (1.0～5.0モル当量を、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl)、ベンゾトリアゾール-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP試薬)、カルボニルジイミダゾール (CDI) などの縮合剤を用いる方法、混合酸無水物法、酸ハライド法、酸アジド法、活性エステル法などペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件を用いて縮合し、式 (8) で示される化合物を得る。

【0016】工程D：式 (8) で示される化合物のアミノ基の保護基を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒などの触媒を用いる接触還元法、カタリティックトランスファーハイドロゲネーション (CTH) 法、あるいはトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、臭化水素酸、塩酸などの酸を用いる方法、又はピペリジン、ピペラジンなどの塩基を用いる方法など、ペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件により除去し、式 (9) で示される化合物を得る。

【0017】工程E：工程Bで得られる式 (5) で示される化合物と、工程Dで得られる式 (9) で示される化合物 (1.0～2.0モル当量) を、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl)、ベンゾトリアゾール-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP試薬)、カルボニルジイミダゾール (CDI) などの縮合剤を用いる方法、混合酸無水物法、酸ハライド法、酸アジド法、活性エステル法などペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件を用いて縮合し、式 (1) で示される化合物を得る。

【0018】工程F：ケミカルファーマシューティカルブルチン (Chem. Pharm. Bull.), 第35巻, 第1098～

1104頁 (1987年) に記載の方法に準じて製造することが出来る、式 (3) で示されるエポキシコハク酸誘導体と、工程Dで得られる式 (9) で示される化合物 1.0～2.0モル当量を、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中反応させ、式 (10) で示される化合物を得る。

【0019】工程G：式 (10) で示される化合物のカルボン酸の保護基を、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒などの触媒を用いる接触還元法、カタリティックトランスファーハイドロゲネーション (CTH) 法、あるいはトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、臭化水素酸、塩酸などの酸、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリを用いる加水分解法など、ペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件により除去し、式 (11) で示される化合物を得る。

【0020】工程H：工程Gで得られる式 (11) で示される化合物と、式 (2) で示されるアミン (1.0～5.0モル当量) を、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl)、ベンゾトリアゾール-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP試薬)、カルボニルジイミダゾール (CDI) などの縮合剤を用いる方法、混合酸無水物法、酸ハライド法、酸アジド法、活性エステル法などペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件を用いて縮合し、式 (1) で示される化合物を得る。

【0021】なお、式 (2)、(7) で示されるアミン体および式 (9) で示されるアミノ基遊離の化合物は、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などとの塩を用いてもよく、この場合には、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の塩基の存在下に反応を行なうことができる。

【0022】

【発明の効果】本発明の化合物は強力なカテプシンL阻害作用を示す一方、カテプシンBに対する阻害活性は弱く、カテプシンL特異的阻害剤として極めて有用である。カテプシンL特異的阻害剤は骨粗鬆症等の骨疾患の予防及び治療に有効である。

【0023】

【実施例】以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明する。

【0024】実施例1

N-(L-3-トランス-ベンジルカルバモイルオキシラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニン ベンジルアミドの製

造

工程A: L-3-トランス-ベンジルカルバモイルオキシラン-2-カルボン酸ベンジルエステルの製造

L-トランス-エポキシコハク酸 ベンジル p-ニトロフェニルエステル 11.9g (34.7mmol) を酢酸エチル 70ml に溶かし、氷冷撹拌下、ベンジルアミン 4.47g (41.7mmol) の酢酸エチル 10ml 溶液を滴下し、氷冷 1 時間、室温で 3.5 時間撹拌した。

反応溶液に酢酸エチル:ベンゼン(4:1)溶液300mlを加え、1Nアンモニア水、水、5%塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧留去した。得られた残渣は酢酸エチル:n-ヘキサンより再結晶して目的化合物 10.1g を白色固体として得た。

【0025】NMR (DMSO-d₆) δ (ppm); 3.71 (1H, d, J=1.8 Hz), 3.74 (1H, d, J=1.8 Hz), 4.31 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.17 (1H, d, J=12.4 Hz), 5.24 (1H, d, J=12.4 Hz), 7.17~7.50 (10H, m), 8.93 (1H, t, J=5.8 Hz)

$I R \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$; 3288, 1747, 1656, 1562, 1456, 1342, 1264, 1232, 1191, 902

m.p.: 111~113°C.

【0026】工程B: L-3-トランス-ベンジルカルバモイルオキシラン-2-カルボン酸

10%パラジウム炭素 127mg をメタノール200mlに懸濁させ、工程Aで得られた化合物 10.1g (32.5mmol) のメタノール 10ml 溶液を加え、水素気流下、室温で 1.5 時間撹拌した後、触媒を濾去し、減圧留去した。得られた残渣は酢酸エチル:n-ヘキサンより再結晶して目的化合物 6.67g を白色固体として得た。

【0027】NMR (DMSO-d₆) δ (ppm); 3.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 3.61 (1H, d, J=1.8 Hz), 4.32 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.19~7.39 (5H, m), 8.89 (1H, t, J=5.9 Hz), 13.10~13.80 (1H, broad)

$I R \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$; 3294, 1745, 1665, 1568, 1455, 1388, 1263, 1239, 891

m.p.: 121~123°C.

【0028】工程C: t-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニンベンジルアミドの製造

t-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン 3.74g (14.1mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 1.78g (15.5mmol)、ベンジルアミン 1.66g (15.5mmol) を DMF 10ml に溶解し、氷冷撹拌下、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) 2.96g (15.5mmol) の DMF 5ml 溶液を滴下した。氷冷 2 時間、室温 1.5 時間撹拌した後、酢酸エチル:ベンゼン(4:1)溶液300ml加え、5%塩酸水、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧留去した。残渣は、アセトン:n-ヘキサンより再結晶して目的化合物 4.53g を白色固体として得た。

【0029】NMR (DMSO-d₆) δ (ppm); 1.31 (9H, s), 2.77 (1H, dd, J=13.6, 9.7 Hz), 2.97 (1H, dd, J=13.6, 5.0 Hz), 4.20

(1H, dt, J=8.6, 5.3 Hz), 4.26 (2H, d, J=5.9 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.13~7.42 (10H, m), 8.39 (1H, t, J=5.9 Hz)

$I R \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$; 3342, 2987, 1681, 1660, 1526, 1296, 1173, 698.

【0030】工程D, E: 工程Cで得られた化合物 0.82g (2.31mmol) を 4N 塩酸-ジオキサン溶液 20ml に溶解し、室温にて 3 時間撹拌した。反応溶液を減圧乾固し、得られた残渣を DMF 30ml に溶解し、氷冷下撹拌しながら、工程Bで得られた化合物 0.51g (2.31mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 0.29g (2.55mmol)、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) 1.49g (2.55mmol) を加え、N-メチルモリホリン (NMM) 0.24g (2.33mmol) の DMF 5ml 溶液を滴下し、氷冷から室温で一晩撹拌した。反応溶液に酢酸エチル:ベンゼン(4:1)溶液300mlを加え、5%塩酸水、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧留去した。残渣はアセトン-メタノールより再結晶して標題化合物: N-(L-3-トランス-ベンジルカルバモイルオキシラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニン ベンジルアミド 0.64g を白色固体として得た。

【0031】NMR (DMSO-d₆) δ (ppm); 2.84 (1H, dd, J=13.6, 9.5 Hz), 3.05 (1H, dd, J=13.6, 5.1 Hz), 3.45 (1H, d, J=1.8 Hz), 3.61 (1H, d, J=1.8 Hz), 4.15~4.41 (4H, m), 4.59 (1H, dt, J=8.4, 5.2 Hz), 7.08~7.41 (15H, m), 8.64 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.79 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.85 (1H, t, J=6.2 Hz)

$I R \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$; 3280, 3088, 1646, 1557, 1497, 1455, 1237, 983.

m.p.: 245~248°C.

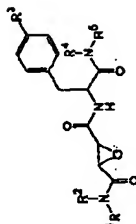
【0032】実施例2~29

実施例1の工程A~Eに開示した操作および反応条件に準拠して、工程Aで示されるアミンとしてベンジルアミンの代りにそれぞれエチルアミン、アニリン、フェネチルアミン、チラミン、4-フェニルブチルアミン、N-メチルベンジルアミン、シクロヘキシルアミン、シクロヘキシルメチルアミン、α-ナフチルメチルアミン、3, 4-ジヒドロキシフェネチルアミンを用い、また工程Cで示されるアミノ酸誘導体としてt-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニンの代りに、それぞれt-ブトキシカルボニル-L-チロシン、t-ブトキシカルボニル-O-メチル-L-チロシン、t-ブトキシカルボニル-O-ベンジル-L-チロシンを、さらに工程Cで示されるアミンとしてベンジルアミンの代りに、それぞれo-メトキシベンジルアミン、m-メトキシベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、m-トリフルオロメチルベンジルアミン、N-メチルベンジルアミン、α-ナフチルメチルアミン、フェネチルアミン、アニリン、エチルアミン、シクロヘキシルアミン、シクロヘキシルメチルアミン、チラミン、o-フルオロベンジルアミン、m-フルオロベンジルアミン、p-フルオロ

ベンジルアミンを用いて、工程A～Eと同様な反応を行
い下記表1～8に示す化合物を得た。

【0033】

【表1】



実施例 番号	R ¹		R ²		NMR (DMSO-d ₆)	I R	性 状 (融点℃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
2	CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ -	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	1. 02(3H, t, J=7.2Hz), 2. 82(1H, dd, J=13.7, 9.5Hz), 2. 95~3. 21(3H, m), 3. 35(1H, d, J=1.8Hz), 3. 58(1H, d, J=1.8Hz), 4. 15~4. 44(2H, m), 4. 58(1H, dt, J=8.6, 5.2Hz), 7. 08~7. 48(10H, m), 8. 32(1H, t, J=5.7Hz), 8. 64(1H, t, J=5.9Hz), 8. 74(1H, d, J=8.6Hz)	(KBr) 3299, 1646, 1551, 1455, 1236, 893.	無色結晶 (233.5 -235)
	H-	H-	H-	H-			
3	Ph-	Ph-	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	2. 86(1H, dd, J=13.7, 9.5Hz), 3. 07(1H, dd, J=13.7, 5.4Hz), 3. 65(1H, d, J=1.8Hz), 3. 72(1H, d, J=1.8Hz), 4. 28(2H, d, J=5.8Hz), 4. 61(1H, dt, J=8.5, 5.6Hz), 7. 01~7. 44(13H, m), 7. 61(2H, d, J=7.7Hz), 8. 65(1H, t, J=5.9Hz), 8. 87(1H, d, J=8.5Hz), 10. 42(1H, s)	(KBr) 3274, 3086, 1665, 1646, 1544, 1447, 1360, 1243, 1080, 899.	無色結晶 (240.5 -241.5)
	H-	H-	H-	H-			
4	PhCH ₂ CH ₂ -	PhCH ₂ CH ₂ -	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	2. 72(2H, t, J=7.4Hz), 2. 84(1H, dd, J=13.6, 9.5Hz), 3. 04(1H, dd, J=13.6, 5.2Hz), 3. 24~3. 39(2H, m), 3. 37(1H, d, J=1.8Hz), 3. 54(1H, d, J=1.8Hz), 4. 24(1H, dd, J=15.9, 5.8Hz), 4. 32(1H, dd, J=15.4, 5.8Hz), 4. 58(1H, dt, J=8.5, 5.2Hz), 7. 08~7. 48(15H, m), 8. 40(1H, t, J=5.8Hz), 8. 63(1H, t, J=5.8Hz), 8. 72(1H, d, J=8.5Hz)	(KBr) 3274, 3087, 1671, 1651, 1547, 1497, 1455, 1241, 896.	無色結晶 (216 -217.5)
	H-	H-	H-	H-			

【表2】

【0034】

【0035】

実施例 番号	R ¹		R ²		R ³	R ⁴	NMR (DMSO-d ₆)	IR	性 状 (融点℃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴					
5	(p-OH)PhCH ₂ CH ₂ -	PhCH ₂ -		H-	H-	H-	2.60(2H, t, J=7.5Hz), 2.84(1H, dd, J=13.6, 9.6Hz), 3.05(1H, dd, J=13.6, 5.1Hz), 3.16~3.30(2H, m), 3.37(1H, d, J=1.8Hz), 3.55(1H, d, J=1.8Hz), 4.15~4.40(2H, m), 4.58(1H, dt, J=8.5, 1Hz), 6.68(2H, d, J=8.4Hz), 6.98(2H, d, J=8.4Hz), 7.09~7.44(10H, m), 8.38(1H, t, J=5.8Hz), 8.64(1H, t, J=5.8Hz), 8.74(1H, d, J=8.5Hz), 9.18(1H, s)	(KBr) 3289, 1668, 1544, 1515, 1455, 1360, 1240, 1081, 896	無色結晶 (216.5 -220)
6	Ph(CH ₂) ₃ -	PhCH ₂ -		H-	H-	H-	1.29~1.69(4H, m), 2.57(2H, t, J=7.3Hz), 2.83(1H, dd, J=13.7, 9.5Hz), 3.04(1H, dd, J=13.7, 5.2Hz), 3.04~3.21(2H, m), 3.37(1H, d, J=1.8Hz), 3.55(1H, d, J=1.8Hz), 4.23(1H, dd, J=10.3, 5.8Hz), 4.31(1H, dd, J=14.7, 5.8Hz), 4.58(1H, dt, J=8.5, 5.2Hz), 7.09~7.45(15H, m), 8.32(1H, t, J=5.7Hz), 8.63(1H, t, J=5.8Hz), 8.75(1H, d, J=8.5Hz)	(KBr) 3289, 3086, 2930, 1651, 1552, 1497, 1455, 1357, 1238, 896	無色結晶 (195-197)
7	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -		H-	H-	H-	2.71~3.15(2H, m), 2.82 and 2.93(3H, each s), 3.58 and 3.60(1H, each d, J=2.0Hz), 3.74 and 3.77(1H, each d, J=2.0Hz), 4.28(2H, d, J=5.8Hz), 4.48~4.72(3H, m), 7.02~7.48(15H, m), 8.48~8.69(2H, m)	(KBr) 3278, 3083, 1651, 1556, 1496, 1455, 1403, 1253, 1080, 909	無色結晶 (179-182)
8	cHex-	PhCH ₂ -		H-	H-	H-	0.97~1.42(5H, m), 1.42~1.91(5H, m), 2.84(1H, dd, J=13.6, 9.2Hz), 3.04(1H, dd, J=13.6, 5.1Hz), 3.40(1H, d, J=1.8Hz), 3.57(1H, d, J=1.8Hz), 3.44~3.72(1H, m), 4.23(1H, dd, J=15.9, 5.9Hz), 4.32(1H, dd, J=15.5, 5.9Hz), 4.58(1H, dt, J=8.4, 5.3Hz), 7.09~7.48(10H, m), 8.25(1H, d, J=7.9Hz), 8.64(1H, t, J=5.9Hz), 8.78(1H, d, J=8.4Hz)	(KBr) 3283, 3090, 2931, 2853, 1647, 1557, 1455, 1234, 890	無色結晶 (273-277)

【表3】

【0036】

【表4】

実施例 番号	R ¹		R ²		NMR (DMSO-d ₆)	IR	性 状 (融点℃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
9	cHexCH ₂ -	PhCH ₂ -			0.71~0.99(2H, m), 1.03~1.29(3H, m), 1.29~1.51(1H, m), 1.52~1.78(5H, m), 2.84(1H, dd, J=13.6, 9.5Hz), 2.79~3.14(2H, m), 3.04(1H, dd, J=13.6, 5.2Hz), 3.40(1H, d, J=1.8Hz), 3.56(1H, d, J=1.8Hz), 4.23(1H, dd, J=15.7, 5.9Hz), 4.32(1H, dd, J=15.4, 5.9Hz), 4.59(1H, dt, J=8.7, 5.1Hz), 7.11~7.48(10H, m), 8.29(1H, t, J=5.7Hz), 8.64(1H, t, J=5.8Hz), 8.79(1H, d, J=8.3Hz)	(KBr) 3285, 2922, 2853, 1646, 1556, 1454, 1238, 895.	無色結晶 (249-250)
	H-	H-	H-	H-			
10	αNACCH ₂ -	PhCH ₂ -			2.83(1H, dd, J=13.7, 9.6Hz), 3.04(1H, dd, J=13.7, 5.2Hz), 3.49(1H, d, J=1.8Hz), 3.64(1H, d, J=1.8Hz), 4.22(1H, dd, J=15.6, 5.7Hz), 4.31(1H, dd, J=15.6, 5.7Hz), 4.58(1H, dt, J=8.4, 5.2Hz), 4.72(1H, dd, J=15.3, 5.6Hz), 4.81(1H, dd, J=14.9, 5.6Hz), 7.08~7.37(10H, m), 7.39~7.62(4H, m), 7.79~8.17(3H, m), 8.62(1H, t, J=5.9Hz), 8.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.92(1H, t, J=5.6Hz)	(KBr) 3401, 3282, 3065, 1646, 1546, 1455, 1232, 896.	無色結晶 (255-257)
	H-	H-	H-	H-			
11	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -			2.73(1H, dd, J=13.7, 9.4Hz), 2.92(1H, dd, J=13.7, 5.1Hz), 3.47(1H, d, J=1.8Hz), 3.82(1H, d, J=1.8Hz), 4.14~4.42(4H, m), 4.51(1H, dt, J=8.3, 5.1Hz), 6.65(2H, d, J=8.4Hz), 7.02(2H, d, J=8.4Hz), 7.08~7.42(10H, m), 8.59(1H, t, J=5.9Hz), 8.71(1H, d, J=8.3Hz), 8.86(1H, t, J=6.0Hz), 9.20(1H, s)	(KBr) 3280, 1646, 1557, 1518, 1455, 1351, 1236, 894.	無色結晶 (206.5 -209)
	H-	H-	H-	H-			

cHex: cyclohexyl αNA: α-naphthyl

【0037】

実施例 番号	R ¹		R ²		NMR (DMSO-d ₆)	IR	性状 (融点℃)
	R ¹		R ²				
1 2	PhCH ₂ -		PhCH ₂ -		2.77(1H, dd, J=13.5, 9.3Hz), 2.97(1H, dd, J=13.5, 5.5, 2Hz), 3.47(1H, d, J=1.8Hz), 3.62(1H, d, J=1.8Hz), 3.72(3H, s), 4.14~4.43(4H, m), 4.53(1H, dt, J=8.6, 5.3Hz), 6.83(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.20~7.42(10H, m), 8.61(1H, t, J=5.8Hz), 8.75(1H, d, J=8.6Hz), 8.86(1H, t, J=6.0Hz)	(KBr) 3279, 1646, 1558, 1515, 1455, 1250, 1179, 1036, 894.	無色結晶 (249-251)
	H-		CH ₃ O-	H-			
1 3	PhCH ₂ -		PhCH ₂ -		2.77(1H, dd, J=13.7, 9.5Hz), 2.97(1H, dd, J=13.7, 5.3Hz), 3.47(1H, d, J=1.8Hz), 3.62(1H, d, J=1.8Hz), 4.12~4.43(4H, m), 4.53(1H, dt, J=8.4, 4.5Hz), 5.05(2H, s), 6.91(2H, d, J=8.3Hz), 7.16(2H, d, J=8.3Hz), 7.20~7.52(15H, m), 8.62(1H, t, J=6.0Hz), 8.77(1H, d, J=8.4Hz), 8.87(1H, t, J=6.0Hz)	(KBr) 3277, 3090, 1646, 1558, 1512, 1455, 1238, 1178, 1028, 894.	無色結晶 (264-265.5)
	H-		PhCH ₂ O-	H-			
1 4	PhCH ₂ -		(p-OMe)PhCH ₂ -		2.82(1H, dd, J=13.5, 9.5Hz), 3.02(1H, dd, J=13.5, 4.9Hz), 3.45(1H, d, J=1.8Hz), 3.61(1H, d, J=1.8Hz), 3.72(3H, s), 4.20(2H, d, J=5.6Hz), 4.26(1H, dt, J=16.4, 5.9Hz), 4.34(1H, dt, J=14.5, 5.9Hz), 4.56(1H, dt, J=8.5, 4.9Hz), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(2H, d, J=8.6Hz), 7.14~7.52(10H, m), 8.57(1H, t, J=5.8Hz), 8.76(1H, d, J=8.5Hz), 8.85(1H, t, J=5.9Hz)	(KBr) 3435, 3283, 3087, 1647, 1558, 1514, 1455, 1248, 1177, 1032, 894.	無色結晶 (233-235)
	H-		H-	H-			
1 5	PhCH ₂ -		(m-CF ₃)PhCH ₂ -		2.85(1H, dd, J=13.6, 9.7Hz), 3.04(1H, dd, J=13.6, 5.3Hz), 3.44(1H, d, J=1.7Hz), 3.61(1H, d, J=1.7Hz), 4.16~4.48(4H, m), 4.48~4.67(1H, m), 7.10~7.66(14H, m), 8.73(1H, t, J=6.2Hz), 8.79(1H, d, J=8.5Hz), 8.83(1H, t, J=6.2Hz)	(KBr) 3284, 3089, 1645, 1556, 1455, 1330, 1237, 1176, 1126, 1075, 889.	無色結晶 (240-243)
	H-		H-	H-			

【表5】

【0038】

実施例 番号	R ¹		R ²		R ³	NMR (DMSO-d ₆)	IR	性状 (融点℃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
16	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -		PhCH ₂ -	2.72~3.14(2H, m), 2.77 and 2.84(3H each S), 3.46 and 3.51(1H each d, J=1.8Hz), 3.59 and 3.66(1H each d, J=1.8Hz), 4.19~4.46(3H, m), 4.55 and 4.62(1H each S), 4.85~5.13(1H, m), 6.98~7.48(15H, m), 8.78~8.96(1H, m), 8.98~9.18(1H, m)	(KBr) 3282, 3063, 3030, 1638, 1537, 1498, 1455, 1356, 1242, 1081, 1030, 897.	無定形粉末
	H-	H-	H-		CH ₃ -			
17	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	αNaphthyl-		αNaphthyl-	2.85(1H, dd, J=13.5, 9.6Hz), 3.04(1H, dd, J=13.5, 5.2Hz), 3.45(1H, d, J=1.8Hz), 3.62(1H, d, J=1.8Hz), 4.17~4.43(2H, m), 4.53~4.89(3H, m), 7.14~7.62(14H, m), 7.78~8.10(3H, m), 8.71(1H, t, J=5.6Hz), 8.82(1H, d, J=8.4Hz), 8.85(1H, t, J=6.0Hz)	(KBr) 3279, 3063, 1656, 1636, 1544, 1455, 1357, 1241, 1031, 885.	無色結晶 (262.5 -285.5)
	H-	H-	H-		H-			
18	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	PhCH ₂ CH ₂ -		PhCH ₂ CH ₂ -	2.67(2H, t, J=7.3Hz), 2.74(1H, dd, J=13.2, 9.9Hz), 2.92(1H, dd, J=13.2, 4.3Hz), 3.11~3.39(2H, m), 3.44(1H, d, J=1.8Hz), 3.60(1H, d, J=1.8Hz), 4.25(1H, dd, J=15.6, 5.9Hz), 4.34(1H, dd, J=14.5, 5.9Hz), 4.49(1H, dt, J=8.7, 4.5Hz), 6.99~7.54(15H, m), 8.23(1H, t, J=5.5Hz), 8.73(1H, d, J=8.7Hz), 8.86(1H, t, J=5.9Hz)	(KBr) 3287, 3088, 1646, 1554, 1497, 1455, 1241, 897.	無色結晶 (212-214)
	H-	H-	H-		H-			
19	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	Ph-		Ph-	2.90(1H, dd, J=13.7, 9.6Hz), 3.09(1H, dd, J=13.7, 5.1Hz), 3.47(1H, d, J=1.8Hz), 3.64(1H, d, J=1.8Hz), 4.26(1H, dd, J=15.6, 6.0Hz), 4.34(1H, dd, J=15.2, 6.0Hz), 4.73(1H, dt, J=8.3, 4.9Hz), 6.98~7.13(1H, m), 7.13~7.52(12H, m), 7.52~7.66(2H, m), 8.86(1H, t, J=6.0Hz), 8.93(1H, d, J=8.2Hz), 10.20(1H, S)	(KBr) 3289, 1650, 1602, 1547, 1496, 1448, 1385, 1233, 1080, 894.	無色結晶 (239 -242.5)
	H-	H-	H-		H-			

αNaphthyl

【0039】

実施例 番号	R ¹		R ²		R ³		NMR (DMSO-d ₆)	IR	性 状 (融点℃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶			
20	PhCH ₂ -		CH ₃ CH ₂ -				0.96(3H, t, J=7.3Hz), 2.81(1H, dd, J=13.5, 9.5Hz), 2.88~2.98(3H, m), 3.44(1H, d, J=1.8Hz), 3.60(1H, d, J=1.8Hz), 4.25(1H, dd, J=15.5, 5.9Hz), 4.34(1H, dd, J=14.8, 5.9Hz), 4.48(1H, dt, J=8.4, 5.2Hz), 7.12~7.42(15H, m), 8.09(1H, t, J=5.6Hz), 8.71(1H, d, J=8.4Hz), 8.85(1H, t, J=5.9Hz)	(KBr) 3285, 1646, 1552, 1455, 1234, 897.	無色結晶 (240~241.5)
	H-		H-		H-				
21	PhCH ₂ -		cHex-				0.91~1.40(5H, m), 1.40~1.84(5H, m), 2.79(1H, dd, J=13.4, 9.2Hz), 2.93(1H, dd, J=13.4, 5.5Hz), 3.62(1H, d, J=1.8Hz), 4.25(1H, dd, J=15.5, 5.9Hz), 4.34(1H, dd, J=15.0, 5.9Hz), 4.53(1H, dt, J=8.6, 5.5Hz), 7.13~7.52(10H, m), 7.95(1H, d, J=7.8Hz), 8.67(1H, d, J=8.6Hz), 8.84(1H, t, J=5.9Hz)	(KBr) 3290, 2934, 2854, 1646, 1551, 1448, 1388, 1240, 889.	無色結晶 (257~259)
	H-		H-		H-				
22	PhCH ₂ -		(m-MeO)PhCH ₂ -				2.83(1H, dd, J=14.1, 9.8Hz), 3.05(1H, dd, J=14.1, 4.8Hz), 3.44(1H, d, J=1.8Hz), 3.60(1H, d, J=1.8Hz), 3.73(3H, s), 4.16~4.41(4H, m), 4.47~4.67(1H, m), 6.70~6.85(3H, m), 7.12~7.49(11H, m), 8.64(1H, t, J=5.8Hz), 8.78(1H, d, J=8.5Hz), 8.85(1H, t, J=6.2Hz)	(KBr) 3278, 3087, 1646, 1557, 1493, 1455, 1263, 1155, 1051, 894.	無色結晶 (222~224)
	H-		H-		H-				
23	PhCH ₂ -		(o-MeO)PhCH ₂ -				2.84(1H, dd, J=13.6, 9.4Hz), 3.04(1H, dd, J=13.6, 5.1Hz), 3.45(1H, d, J=1.8Hz), 3.61(1H, d, J=1.8Hz), 3.79(3H, s), 4.12~4.39(4H, m), 4.62(1H, dt, J=8.6, 5.2Hz), 6.81~7.03(3H, m), 7.15~7.45(11H, m), 8.46(1H, t, J=5.8Hz), 8.79(1H, d, J=8.6Hz), 8.85(1H, t, J=6.0Hz)	(KBr) 3283, 3087, 1651, 1555, 1495, 1455, 1246, 1118, 1030, 895.	無色結晶 (238.5~239.5)
	H-		H-		H-				

cHex: cyclohexyl

【表7】

【0040】
【表8】

実施例 番号	R ¹		R ²		R ³	NMR (DMSO-d ₆)	IR	性 状 (融点℃)
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵				
2 4	PhCH ₂ -			(p-F)PhCH ₂ -		2. 84(1H, dd, J=13.6, 9.5Hz), 3. 03(1H, dd, J=13.6, 5.3Hz), 3. 45(1H, d, J=1.8Hz), 3. 61(1H, d, J=1.8Hz), 4. 12~4. 43(4H, m), 4. 57(1H, dt, J=8.6, 5.2Hz), 7. 02~7. 43(14H, m), 8. 64(1H , t, J=6.0Hz), 8. 78(1H, d, J=8.4Hz), 8. 84(1H, t, J=6.3Hz)	(KBr) 3436, 3281, 1646, 1558, 1511, 1455, 1219, 893.	無色結晶 (259 -261.5)
	H-	H-	H-	H-				
2 5	PhCH ₂ -			(m-F)PhCH ₂ -		2. 85(1H, dd, J=13.8, 9.5Hz), 3. 08(1H, dd, J=13.8, 5.2Hz), 3. 45(1H, d, J=1.8Hz), 3. 61(1H, d, J=1.8Hz), 4. 29(4H, d, J= 5.8Hz), 4. 58(1H, dt, J=9.2, 5.4Hz), 6. 92~7. 11(3H, m), 7. 14 ~7. 42(11H, m), 8. 68(1H, t, J=5.8Hz), 8. 80(1H, d, J=8.4Hz), 8. 85(1H, t, J=6.0Hz)	(KBr) 3283, 3089, 1647, 1557, 1454, 1253, 1144, 894.	無色結晶 (232.5 -234.5)
	H-	H-	H-	H-				
2 6	PhCH ₂ -			(o-F)PhCH ₂ -		2. 84(1H, dd, J=13.6, 9.4Hz), 3. 04(1H, dd, J=13.6, 5.1Hz), 3. 45(1H, d, J=1.8Hz), 3. 61(1H, d, J=1.8Hz), 4. 18~4. 48(4H, m), 4. 59(1H, dt, J=8.9, 5.4Hz), 7. 06~7. 40(14H, m), 8. 65(1H , t, J=5.0Hz), 8. 78(1H, d, J=8.4Hz), 8. 85(1H, t, J=5.9Hz)	(KBr) 3413, 3283, 3087, 1651, 1552, 1494, 1455, 1236, 1108, 896.	無色結晶 (234.5 -236.5)
	H-	H-	H-	H-				
2 7	PhCH ₂ -			(p-OH)PhCH ₂ CH ₃		2. 44~2. 63(2H, m), 2. 75(1H, dd, J=13.6, 9.9Hz), 2. 94(1H, dd , J=13.6, 4.8Hz), 3. 05~3. 36(2H, m), 3. 44(1H, d, J=1.8Hz), 3. 60(1H, d, J=1.8Hz), 4. 25(1H, dd, J=15.0, 8.0Hz), 4. 34(1H, dd, J=14.9, 6.0Hz), 4. 48(1H, dt, J=8.5, 4.2Hz), 6. 56(2H, d, J =8.5Hz), 6. 97(2H, d, J=8.5Hz), 7. 10~7. 47(10H, m), 8. 17(1H , t, J=5.5Hz), 8. 69(1H, d, J=8.5Hz), 8. 84(1H, t, J=6.0Hz), 9. 14(1H, s)	(KBr) 3288, 1651, 1542, 1516, 1455, 1361, 1237, 1107, 898.	無色結晶 (144.5 -147.5)
	H-	H-	H-	H-				

実施例 番号	R ¹		R ²		NMR (DMSO-d ₆)	IR	性 状 (融点℃)
	R ¹	R ²	R ¹	R ²			
28	PhCH ₂ -		cHexCH ₂ -		0.64~1.74(11H, m), 2.64~2.99(3H, m), 2.96(1H, dd, J=13.3, 5.9Hz), 3.44(1H, d, J=1.8Hz), 3.61(1H, d, J=1.8Hz), 4.25(1H, dd, J=15.9, 8.0Hz), 4.33(1H, dd, J=14.9, 6.0Hz), 4.53(1H, dt, J=8.4, 5.7Hz), 7.08~7.47(10H, m), 8.05(1H, t, J=5.7Hz), 8.71(1H, d, J=8.4Hz), 8.84(1H, t, J=6.0Hz)	(KBr) 3292, 3088, 2923, 2852, 1651, 1551, 1454, 1234, 896.	無色結晶 (222.5 -224.5)
29	(3,4-diOH)PhCH ₂ CH ₂ -		PhCH ₂ -		2.43~2.68(2H, m), 2.84(1H, dd, J=13.7, 10.0Hz), 3.05(1H, dd, J=13.7, 5.1Hz), 3.11~3.42(2H, m), 3.37(1H, d, J=1.8Hz), 3.55(1H, d, J=1.8Hz), 4.16~4.40(2H, m), 4.50~4.67(1H, m), 6.42(1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.57(1H, d, J=2.0Hz), 6.63(1H, d, J=8.0Hz), 7.08~7.40(10H, m), 8.34(1H, t, J=5.8Hz), 8.63(1H, s), 8.72(1H, d, J=8.6Hz), 8.74(1H, s)	(KBr) 3289, 1657, 1530, 1454, 1360, 1284, 1115, 896.	無色結晶 (183-186)

cHex: cyclohexyl

【0041】実施例30

N-(L-3-トランス-ベンジルカルバモイルオキシラン-2-カルボニル)-O-*t*-ブチル-L-チロシン ベンジルアミドの製造
10%パラジウム炭素 90mgをメタノール10mlに懸濁させ、実施例1の工程Cに開示された操作および反応条件に準拠して、*t*-ブトキシ-L-フェニルアラニンの代りにベンジルオキシカルボニル-O-*t*-ブチル-L-チロシンを用いて得た白色結晶0.84g(1.81mmol)のメタノール 20ml溶液を加え、水素気流下、室温で2時間撹拌した

後、触媒を濾去し、減圧留去した。

【0042】得られた残渣をDMF 20mlに溶解し、氷冷下撹拌しながら、実施例1の工程Bで得られた化合物 0.34g(1.55mmol)、N-ヒドロキスクシンイミド 0.20g(1.77mmol)、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) 0.35g(1.80mmol)を加え、氷冷から室温で一晩撹拌した。

反応溶液に酢酸エチル：ベンゼン(4:1)溶液300mlを加え、5%塩酸水、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧留去した。残渣はアセトン-n-ヘキサンより再結晶して表題化合物 0.56gを白色結晶として得た。

【0043】NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.26(9H, S), 2.79(1H, dd, J=13.6, 9.6Hz), 3.00(1H, dd, J=13.6, 5.3Hz), 3.46(1H, d, J=1.8Hz), 3.62(1H, d, J=1.8Hz), 4.14~4.41(4H, m), 4.55(1H, dt, J=8.5, 5.0Hz), 6.86(2H, d, J=8.3Hz), 7.14(2H, d, J=8.3Hz), 7.17~7.42(10H, m), 8.62(1H, t, J=5.8Hz), 8.74(1H, d, J=8.5Hz), 8.86(1H, t, J=6.0Hz)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3288, 2979, 1645, 1553, 1509, 1455, 1367, 1237, 1165, 899

m.p.: 196~199℃.

【0044】実施例31

N- (L-3-トランス-イソアミルカルバモイルメチルカルバモイルオキシラン-2-カルボニル) -L-フェニルアラニンベンジルアミドの製造
工程D, F : N- (L-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル) -L-フェニルアラニンベンジルアミドの製造

実施例1の工程Cで得られた化合物2.24g(6.32mmol)を4N塩酸-ジオキサン溶液30mlに溶解し、室温にて2時間撹拌した。反応溶液を減圧乾固し、酢酸エチル、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧留去した。得られた残渣をDMF 30mlに溶解し、氷冷下撹拌しながら L-トランス-エポキシコハク酸 ベンジルp-ニトロフェニルエステル1.86g(5.41mmol)を加え、氷冷から室温で一晩撹拌した。反応溶液に酢酸エチル：ベンゼン(4:1)溶液300mlを加え、1Nアンモニア水、水、5%塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧留去した。残渣はアセトンより再結晶して表題化合物 1.91gを白色固体として得た。(収率 77.3%)

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.84(1H, dd, J=13.4, 9.5Hz), 3.06(1H, dd, J=13.4, 5.4Hz), 3.51(1H, d, J=1.8Hz), 3.69(1H, d, J=1.8Hz), 4.27(2H, d, J=5.6Hz), 4.60(1H, dt, J=8.4, 4.5Hz), 5.16(1H, d, J=12.3Hz), 5.23(1H, d, J=12.3Hz), 7.09~7.35(10H, m), 7.40(5H, S), 8.59(1H, t, J=5.6Hz), 8.74(1H, d, J=8.4Hz)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ ; 3275, 3088, 1751, 1647, 1559, 1454, 13

48, 1229, 1210, 900

m p . ; 217~217.5℃。

【0045】工程G：N-（L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル）-L-フェニルアラニンベンジルアミドの製造

10%パラジウム炭素 0.91gをDMF 10mlに懸濁し、工程D、Fで得られた化合物1.40g（3.05mmol）のDMF 20ml溶液とギ酸アンモニウム 0.83g（13.2mmol）を加え、室温で1.5時間撹拌した。触媒を濾去後、濾液に酢酸エチル、飽和重曹水を加え、アルカリ層は氷冷下、6N塩酸水を加えることによりpHを1~2に調整した。再び酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧留去した。得られた残渣はアセトン：n-ヘキサンより再結晶し、目的化合物0.75gを白色固体として得た。

【0046】NMR（DMSO-d₆）δ（ppm）；2.85（1H, dd, J=13.6, 9.4Hz），3.06（1H, dd, J=13.6, 5.4Hz），3.29（1H, d, J=1.8Hz），3.59（1H, d, J=1.8Hz），4.28（2H, d, J=5.9Hz），4.60（1H, dt, J=8.5, 4.6Hz），7.00~7.46（10H, m），8.62（1H, t, J=5.9Hz），8.67（1H, d, J=8.5Hz），13.04~13.98（1H, broad）

I R ν^{KBr}_{max}cm⁻¹；3274, 3087, 1729, 1647, 1556, 1497, 1455, 1380, 1230, 1081, 895.

m p . ; 159~161℃。

【0047】工程H：工程Gで得られた化合物 2.68g（7.27mmol）、N-ヒドロキシスクシンイミド 0.94g（8.17mmol）、グリシンイソアミルアミド塩酸塩 1.25g（6.92mmol）、N-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC・HCl）1.53g（8.17mmol）をDMF 35mlに溶解し、氷冷撹拌下、トリエチルアミン 0.75g（6.92mmol）のDMF 5ml溶液を滴下し

た。氷冷2時間、室温にて一夜撹拌した後、酢酸エチル：ベンゼン（4:1）溶液300ml加え、5%塩酸水、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧留去した。残渣は、メタノール：水より再結晶して標題化合物：N-（L-3-トランス-イソアミルカルバモイルメチルカルバモイルオキシラン-2-カルボニル）-L-フェニルアラニンベンジルアミド 1.54gを白色固体として得た。

【0048】NMR（DMSO-d₆）δ（ppm）；0.86（6H, d, J=6.6Hz），1.28（2H, dd, J=14.5, 6.9Hz），1.44~1.68（1H, m），2.75~3.16（4H, m），3.47（1H, d, J=1.5Hz），3.60（1H, d, J=1.5Hz），3.68（2H, d, J=5.8Hz），4.28（2H, d, J=3.6Hz），4.50~4.68（1H, m），7.12~7.38（10H, m），7.87（1H, t, J=5.6Hz），8.53（1H, t, J=5.9Hz），8.66（1H, t, J=5.7Hz），8.77（1H, d, J=8.6Hz）

I R ν^{KBr}_{max}cm⁻¹；3384, 3290, 3064, 2954, 1658, 1546, 1454, 1376, 1274, 1238, 1082, 976, 890.

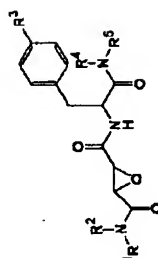
m p . ; 199.5~200℃。

【0049】実施例3 2~3 4

実施例3 1の工程D~Hに開示した操作および反応条件に準拠して、実施例1の工程Cで得られた化合物、又は実施例1の工程Cに開示された操作および反応条件に準拠して、t-ブトキシ-L-フェニルアラニンの代わりにt-ブトキシ-L-チロシンを用いて得られた化合物を用い、また実施例1の工程Aで示されるベンジルアミンの代わりにグリシンベンジルアミド塩酸塩又はL-フェニルアラニンベンジルエステル塩酸塩を用いて下記表9に示す化合物を得た。

【0050】

【表9】



実施例 番号	R¹		R²		NMR (DMSO-d6)	IR	性状 (融点℃)
	R¹	R²	R¹	R²			
3 2	PhCH₂NHCOCH₂-	PhCH₂-			2.85(1H, dd, J=13.8, 9.5Hz), 3.04(1H, dd, J=13.8, 5.1Hz), 3.48(1H, d, J=1.8Hz), 3.51(1H, d, J=1.8Hz), 3.77(2H, d, J=6.0Hz), 4.28(4H, dx2, J=5.7Hz), 4.50~4.68(1H, m), 7.05~7.40(15H, m), 8.46(1H, t, J=6.0Hz), 8.62(1H, t, J=5.8Hz), 8.65(1H, t, J=5.8Hz), 8.78(1H, d, J=8.6Hz)	(KBr) 3280, 3064, 1656, 1546, 1454, 1378, 1236, 1080, 1028, 888.	無色結晶 (216.5 ~222)
	H-	H-	H-	H-			
3 3	PhCH₂NHCOCH₂-	PhCH₂-			2.79(1H, dd, J=13.4, 9.2Hz), 2.91(1H, dd, J=13.4, 4.9Hz), 3.50(1H, d, J=1.8Hz), 3.62(1H, d, J=1.8Hz), 3.78(2H, d, J=6.0Hz), 4.15~4.42(4H, m), 4.42~4.59(1H, m), 6.65(2H, d, J=8.5Hz), 7.01(2H, d, J=8.5Hz), 7.20~7.38(10H, m), 8.46(1H, t, J=5.8Hz), 8.55~8.65(2H, m), 8.70(1H, d, J=8.5Hz), 8.21(1H, s)	(KBr) 3286, 1650, 1546, 1516, 1454, 1382, 1232, 1030, 894.	無色結晶 (187 ~189.5)
	H-	HO-	HO-	H-			
3 4	PhCH₂OCOCH (CH₂Ph)-	PhCH₂-			2.86~3.16(4H, m), 3.46(1H, d, J=1.5Hz), 3.50(1H, d, J=1.5Hz), 4.24(1H, dd, J=5.5, 14.9Hz), 4.33(1H, dd, J=5.5, 15.3Hz), 4.50~4.56(2H, m), 5.10(2H, s), 7.15~7.43(20H, m), 8.66(1H, t, J=6.0Hz), 8.79(1H, d, J=8.4Hz), 8.95(1H, d, J=7.7Hz)	(KBr) 3290, 3032, 1792, 1650, 1546, 1486, 1454, 1390, 1226, 1122, 1080, 988, 896.	無色結晶 (168~169)
	H-	H-	H-	H-			

【0051】試験例

Towatariらの方法 (ヨーロッパ ジャーナル オブ バイオケミストリー (Eur. J. Biochem.), 第102巻、第279頁(1979年)及びジャーナル オブ バイオケミストリー (J. Biochem.), 第84巻、第659頁(1979年)に記載)により精製したラット肝臓由来のカテプシンLおよびカテプシンBを用い、被験薬及び対照薬として、被験薬A: 実施例1の化合物、被験薬B: 実施例3の化合物、被験薬C: 実施例5の化合物、被験薬D: 実施例7の化合物、被験薬E: 実施例10の化合物、被験薬F: 実施例16の化合物、被験薬G: 実施例17の化合物、被験薬H: 実施例31の化合物、対照薬1: N-(L-3-オトランスカルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシン イソアミルアミド (ペプチド研究所 (株) 製) (Hashida, Sら、ジャーナル オブ バイオケミストリー (J. Biochem.) 第88巻、第1805頁(1980年)に記載の化合物)、対照薬2: Z-Phe-Phe-CHN₂ (Bachem社製) (Kirschke, H.ら、バイオケミカル アンド バイオフ

物、被験薬E: 実施例10の化合物、被験薬F: 実施例16の化合物、被験薬G: 実施例17の化合物、被験薬H: 実施例31の化合物、対照薬1: N-(L-3-オトランスカルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシン イソアミルアミド (ペプチド研究所 (株) 製) (Hashida, Sら、ジャーナル オブ バイオケミストリー (J. Biochem.) 第88巻、第1805頁(1980年)に記載の化合物)、対照薬2: Z-Phe-Phe-CHN₂ (Bachem社製) (Kirschke, H.ら、バイオケミカル アンド バイオフ

イジカルリサーチコミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun.)第101巻、第404頁(1981年)に記載の化合物)を用い、下記に示す試験方法で阻害活性を測定し、 IC_{50} 値の結果を表10に示した。本発明の化合物は、強力なカテプシンL阻害作用を示し、カテプシンBに対する阻害活性は弱く、カテプシンL特異的阻害作用を示した。

【0052】試験方法：[カテプシンL及びカテプシンBの阻害活性測定]

A. J. Barrettらの方法(ザ バイオケミカル ジャーナル(Biochem. J.), 第201巻、第189頁(1982年))に準じ、8 mM ジチオスレイトール、4mM エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、500mM 酢酸緩衝液(pH5.5)、0.1%ブリッジ-35(ナカライテスク製)及び種々濃度の被験薬及び対照薬を含む反応液0.95mlに6.4nMカテプシンL溶液25 μ lを加え、40℃で5分間ブレインキュベートした後、800 μ Mベンジルオキシカルボニル-L-フェニルア

ラニル-L-アルギニン 4-メチルクマリル-7-アミド[ペプチド研究所(株)製]25 μ lを加えて反応を開始し、40℃で10分間インキュベートした後、100mMクロロ酢酸ナトリウムを含む100mM酢酸緩衝液(pH4.3)1mlを加えて反応を停止させた。遊離した7-アミノ-4-メチルクマリルの蛍光を島津蛍光光度計RF-5000を用いて励起波長380nm、蛍光波長440nmでカテプシンL阻害活性を測定した。さらに、被験薬及び対照薬を加えないで同様の方法で測定した値を用いて算出した阻害率より、50%阻害に必要な被験薬及び対照薬の濃度を IC_{50} 値として示した。また、上記の500mM酢酸緩衝液の代わりに500mMリン酸緩衝液(pH6.0)、6.4nMカテプシンL溶液の代わりに20.2nMカテプシンB溶液を用い、カテプシンB阻害活性を測定した。

【0053】

【表10】

	カテプシンL阻害 活性 IC_{50} 値 (nM)	カテプシンB阻害 活性 IC_{50} 値 (nM)	B/L 値
被験薬A	9	4800	511.1
被験薬B	8	6900	862.5
被験薬C	9	29000	3222.2
被験薬D	6	2300	383.3
被験薬E	170	100000	588.2
被験薬F	16	5700	356.3
被験薬G	58	>100000	>1724.1
被験薬H	10	>5000	>500.0
対照薬1	10.5	12	1.1
対照薬2	140	38300	273.6

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶

A61K 31/00

31/335

識別記号

643

601

F I

A61K 31/00

31/335

643C

643D

601